

# レビー小体病の画像診断

独立行政法人国立病院機構北陸病院 神経内科

吉田 光宏

## レビー小体病の画像診断

国立病院機構 北陸病院 神経内科  
吉田光宏

## レビー小体病 (Lewy body disease)

- 小阪らは、レビー小体のみみられた症例を **レビー小体病**としてまとめ、レビー小体の分布により、**びまん型**、**移行型**、**脳幹型**に分類。
- パーキンソン病、レビー小体型認知症、純粋自律神経不全症 etc
- 実際の診療における包括的用語

小阪憲司ら. 精神神経学雑誌 82; 292-311, 1980.  
McKeith IG et al. *Neurology* 65; 1863-72, 2005

## レビー小体型認知症 (DLB; dementia with Lewy bodies)

## DLB臨床診断



11th DLB/PDD International Workshop at Newcastle upon Tyne, 2003

- DLB臨床診断基準改定版(2005)を用いて診断。

McKeith IG, et al. *Neurology* 65:1863-72, 2005.

## DLB診断基準(2005)

### (1) 中心の特徴 (診断に必須)

- 認知症(正常な社会的・職業活動に支障をきたすほどの進行性の認知機能障害と定義される認知症)がある。
- 著明な記憶障害は病初期には必ずしも起こらない場合があるが、通常、進行すると明らかになる。
- 注意や実行機能・視空間機能検査の障害が目立つこともある。

### (2) 中核の特徴(2つを満たせばprobable DLB、1つではpossible DLB)

- 注意や明晰性の顕著な変化を伴う認知機能の変動
- 典型的には具体的で詳細な内容の、繰り返し出現する幻視
- 特発性のパーキンソンニズム

McKeith IG et al. *Neurology* 65; 1863-72, 2005

## (3) 示唆の特徴

(中核の特徴1つ以上に加え示唆の特徴1つ以上が存在する場合、probable DLB、中核の特徴がないが示唆の特徴が1つ以上あればpossible DLB、示唆の特徴のみではprobable DLBとは診断できない)

- レム睡眠行動障害(RBD)
- 抗精神病薬に対する高度の感受性
- SPECTあるいはPETイメージングによって示される大脳基底核におけるドパミントランスポーター取り込み低下

**(4) 支持的特徴 (通常存在するが診断的特異性は証明されていない)**

- ・ 繰り返す転倒・失神
- ・ 一過性で原因不明の意識障害
- ・ 高度の自律神経障害 (起立性低血圧、尿失禁など)
- ・ 幻視以外の幻覚
- ・ 系統化された妄想
- ・ うつ症状
- ・ 脳波で徐波化及び側頭葉の一過性鋭波
- ・ CT/MRIで内側側頭葉が比較的保たれる
- ・ 脳血流SPECT/PETで後頭葉にめだつ取り込み低下
- ・ MIBG心筋シンテグラフィで取り込み低下

McKeith IG et al. Neurology 65; 1863-72, 2005

## 画像診断の位置づけ

- ・ 病歴や臨床所見が、診断の中心的役割で、画像は診断の補助

## 画像診断の必要性

- ・ 診断には、まず詳細な病歴と特徴的な症候の把握が第一。
- ・ しかし、難聴、一人暮らし...病歴の把握が難しいことも...
- ・ 高齢で、複合病変が多い...

## 早期診断

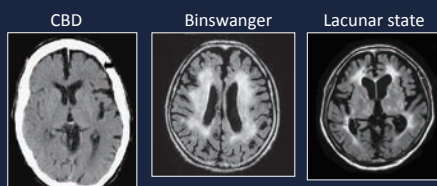
- ・ ADNIのように、今後早期鑑別診断に画像診断が有用となる可能性。

## CT・MRI

## MRI

- ・ Vascular dementia (VaD), Progressive nuclear palsy (PSP), Corticobasal degenerationなどの parkinsonismと認知症をきたす疾患との鑑別。

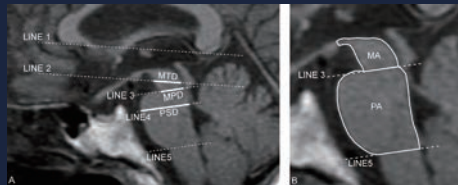
## Corticobasal degeneration, vascular dementia



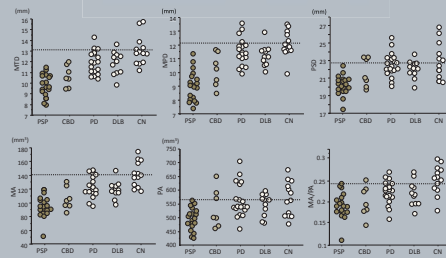
## PSP (Humming bird sign)



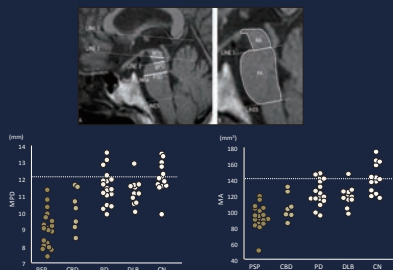
## Scheme for the measurements of the brainstem on midsagittal MRI



## Individual values for the each brainstem measurement



## DLBの中脳萎縮



## MRI

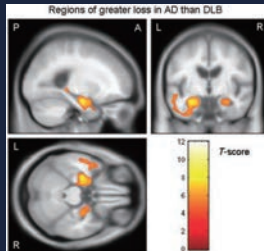
- ・アルツハイマー病(AD)との鑑別。  
内側側頭葉の萎縮が、ADに比しDLBで軽度。

Hashimoto M, et al. *Neurology* 51:357-62, 1998.

脳室拡大やT2強調画像での白質高信号の程度は、ADと差がない。

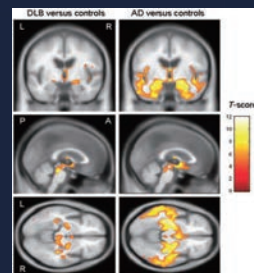
Barber R, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:66-72, 1999.

## Regions showing significantly greater GM loss in AD than DLB



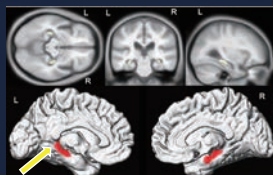
Whitwell JL et al. *Brain* 130; 708-19, 2007

## Patterns of GM loss



Whitwell JL et al. *Brain* 130; 708-19, 2007

## VBM comparing DLB and AD.

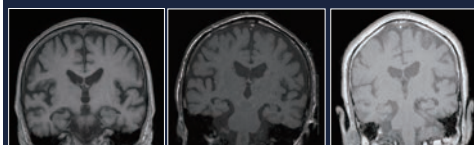


On the left side, the differences were more prominent in the posterior portion of the hippocampus

Kantarci K et al. *Neurobiology and Aging*, 2011 (in press)

## 内側側頭葉萎縮

75歳 男性 Possible DLB MMSE 25/30 HDS-R 23/30	84歳 男性 Probable DLB MMSE 25/30 HDS-R 23/30	65歳 男性 Probable AD MMSE 20/30 HDS-R 17/30
---	---	--



# PET

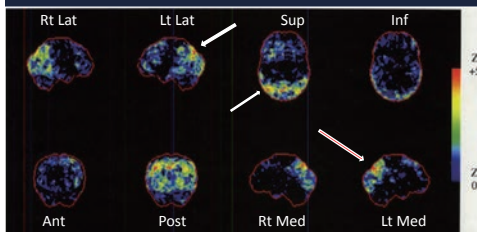
(positron emission tomography)

## $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG)

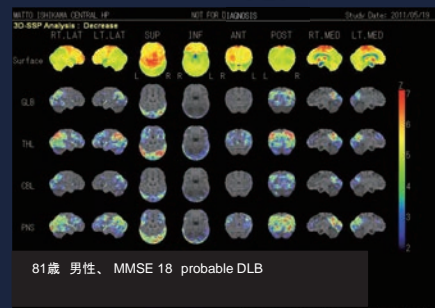
- 後頭葉、特に一次視覚野での糖代謝低下が、ADと比較してDLBに特徴的である。

## $^{18}\text{F}$ -FDG PET

<70 歳、男性 Probable DLB>

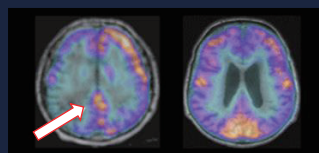


## $^{18}\text{F}$ -FDG PET



## $^{18}\text{F}$ -FDG PET

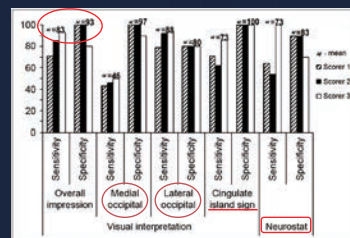
DLB AD



cingulate island sign

Lim SK et al. J of J Nucl Med 50; 1638-45, 2007

## $^{18}\text{F}$ -FDG PET for diagnosis of DLB vs AD

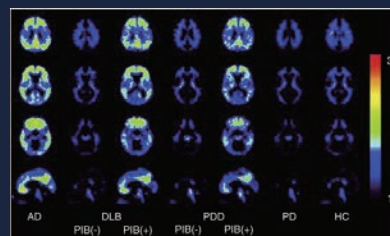


Lim SK et al. J of J Nucl Med 50; 1638-45, 2007

## $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh compound B (PiB)

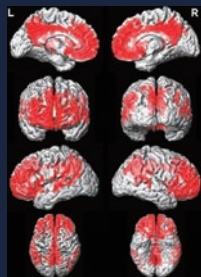
- DLBでは、PDDよりもアミロイド沈着は強い傾向がある。
- DLBでは、ADに比しアミロイド沈着は、軽度である。

## Mean SUVR images of PiB PET (cerebellum = 1)



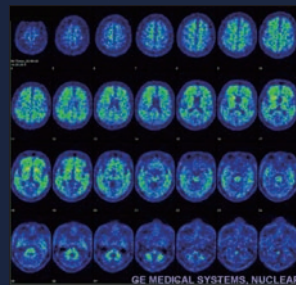
Maetzel W, et al. Neurobiology of Disease 34:107-12, 2009

### Regional PiB retention in DLB.



Kantarci K et al. Neurobiology and Aging, 2011

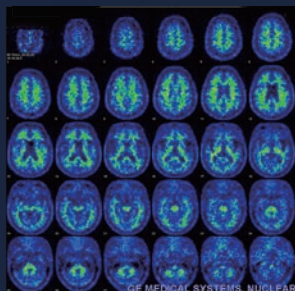
### PiB-PET probable DLB



72歳 男性  
MMSE 24

GE MEDICAL SYSTEMS, NUCLEAR

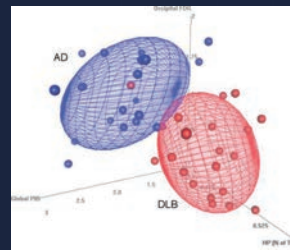
### PiB-PET probable DLB



81歳 男性  
MMSE 18

GE MEDICAL SYSTEMS, NUCLEAR

### 3D view of the imaging variables in AD and DLB.



Kantarci K et al. Neurobiology and Aging, 2011

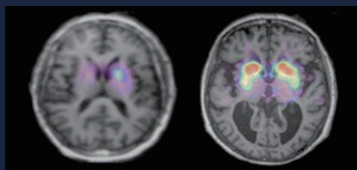
## SPECT

(Single-photon emission computed tomography)

### $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT, FP-CIT

- $\beta$ -CIT: 2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)tropane
- FP-CIT: N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)nortropane
- DLBでは、ADと比べ線条体への取り込み低下が目立つ。

### $\beta$ -CIT SPECT images overlaid on MRI in DLB and AD



DLB

AD

Lim SK et al. J of J Nucl Med 50; 1638-45, 2009

### $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT study

Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study

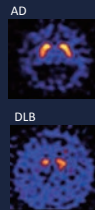
San Biagi, John O'Brien, Zuzanna Wolkow, Klaus Tschopp, Jan Breda, Jacques Dubois, Alessandro Padovani, Raffaele Gobbi, Ludovico Bonazzi, Dorothea Volkmann, Chae Hyeon, Paul Kemp, Ralf Tabet, Hans Meyer, Cornelia Risse, for the DLB Study Group

## Dopamine transporter imaging

- β-CIT, FP-CIT...DLBの線条体では、集積低下が認められ、ADとDLBの鑑別に有用。

	診断基準での位置づけ <sup>1)</sup>	対象疾患	研究体制	感度 特異度
FP-CIT <sup>2)</sup>	Suggestive features	probable DLB vs non DLB	Multi-center	77.7% 90.4%

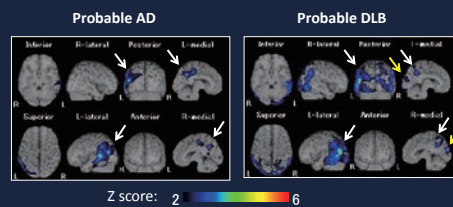
1) McKeith I, et al. *Neurology* 65:1863-72, 2005.  
2) McKeith I, et al. *Lancet Neurol* 6:305-13, 2007.



## Cerebral perfusion SPECT

- DLBの支持的特徴としてFDG-PETと並列に後頭葉の脳血流低下があげられている。

## <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT



## Discriminating DLB from AD

	subject	sensitivity specificity
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO <sup>1)</sup>	DLB(definite 4, probable 17, possible 2) vs AD(definite 2, probable 21, possible 27)	65% 87%
<sup>123</sup> I-IMP <sup>2)</sup>	19 probable DLB vs 39 probable AD	74% 82%
<sup>99m</sup> Tc-ECD <sup>3)</sup>	23 probable DLB vs 23 probable AD	65% 95%

1) Lobotesis K, et al. *Neurology* 56:643-9, 2001.  
2) Hanyu H et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006.  
3) Yoshita M, et al. 55<sup>th</sup> AAN annual meeting, 2003.

## <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphy

- 脳血流SPECT、脳代謝PET、脳MRIとともに支持的特徴に列挙されている。

## Parkinson's disease & MIBG

神経内科, 45 : 221-225, 1996

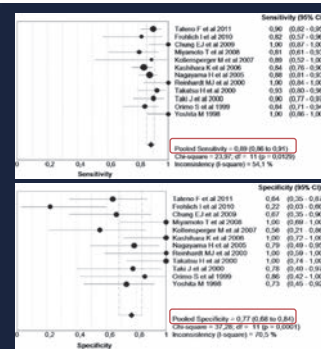


Parkinson病での<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィの集積低下について\*

吉田 光宏\*\* 松原 四郎\*\* 多田 明\*\*

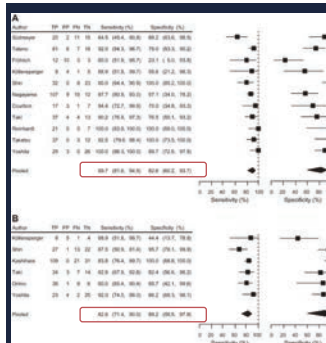
パーキンソン病では、自律神経症状の有無にかかわらず心臓へのMIBGの取り込みが低下している。

## PD vs MSA



Treglia G, et al.  
*Clin Neurol Neurosurg*  
2011;113:823-9

## PD vs MSA, PSP, CBD



Orimo S, et al.  
*Parkinsonism & Related Disorders*  
2012 (inprint)



## DLB & MIBG

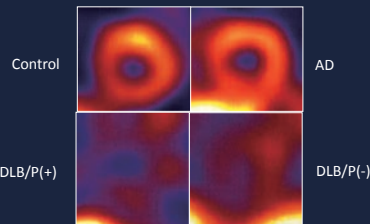
### Value of $^{123}\text{I}$ -MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD

M. Yoshita, MD, PhD; J. Taki, MD, PhD; K. Yokoyama, MD, PhD; M. Nogiuchi-Shinohara, MD; Y. Matsumoto, MD; K. Nakajima, MD, PhD; and M. Yamada, MD, PhD

**Abstract—Objective:** To evaluate the diagnostic reliability of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) radioactivity in discriminating dementia with Lewy body disease (DLB) from Alzheimer disease (AD) regardless of parkinsonism. **Background:** The diagnosis of DLB may be confounded by the absence of parkinsonism. This highlights the need to improve the accuracy of antemortem diagnosis of DLB without parkinsonism. **Methods:** Cardiac sympathetic denervation was examined using myocardial  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy in 97 patients with DLB, 45 patients with AD, and 19 normal elderly controls. The DLB patients consisted of seven patients without parkinsonism (DLB/P-) and 40 patients with parkinsonism (DLB/P+) at the time of the study. **Results:** The heart-to-mediastinum uptake ratio (H/M ratio) of myocardial MIBG uptake was decreased in both the DLB groups vs the AD group ( $p < 0.0001$ ) and control group ( $p < 0.0001$ ). The washout rate (WR) was higher in the DLB group than in the control group ( $p < 0.0001$ ) and AD group ( $p < 0.0001$ ). No difference was found between the AD and control groups or between the DLB/P+ and DLB/P- groups in either the early or delayed H/M ratio or WR. In discriminating between DLB and AD, regardless of parkinsonism, the delayed H/M ratio had a sensitivity of 100%, a specificity of 100%, and a positive predictive value of 100% at a cutoff value of 1.68. **Conclusions:** Our results indicate that dementia with Lewy body results in cardiac sympathetic denervation and that iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy is a sensitive tool for discriminating dementia with Lewy body from Alzheimer disease even in patients without parkinsonism.

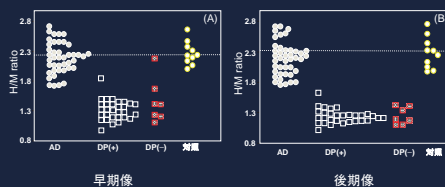
NEUROLOGY 2006;66:1850-1854

## $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial scintigraphy



Yoshita M, et al. *Neurology*. 66:1850-4,2006

## 各群におけるH/M比の分布



Yoshita M et al. *Neurology*, 2006

## FP-CIT SPECT and MIBG scintigraphy

	診断基準での位置づけ <sup>1)</sup>	対象疾患	研究体制	感度 特異度
FP-CIT <sup>2)</sup>	Suggestive features	probable DLB vs non DLB	Multi-center	77.7% 90.4%
MIBG <sup>3,5)</sup>	Supportive features	probable DLB vs probable AD	Single-center	100% 100-92%

- 1) McKeith I, et al *Neurology* 65:1863-1872, 2005
- 2) McKeith I, et al *Lancet Neurol* 6:805-313, 2007
- 3) Hanyu H, et al *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:248-253, 2006
- 4) Yoshita M, et al *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:583-588, 2001
- 5) Yoshita M, et al *Neurology* 66:1850-1854, 2006

## DLB診断研究プロジェクト

日本発のDLB診断法である $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラフィについて、より質の高いエビデンスを構築し、DLB国際ワークショップ診断基準<sup>1)</sup>におけるMIBG検査の位置づけを高めるための多施設共同研究

1) I. McKeith, et al *Neurology* 2005;65:1863-1872

## 研究実施体制

研究総括責任者:  
山田正仁 金沢大学

(財)精神・神経科学振興財団研究

研究参加医療機関

朝田 隆 教授(筑波大学)  
井関 宋三 准教授(順天堂大学)  
内海 久美子 部長(砂川市立病院)  
柏原 健一 部長(岡山旭東病院)  
中島 健二 教授(鳥取大学)  
羽生 春夫 教授(東京医科大学)  
森 悦朗 教授(東北大学)  
鷺見 幸彦 部長(国立長寿医療センター)  
徳田 隆彦 准教授(京都府立医科大学)  
佐村木美晴 (金沢大学)



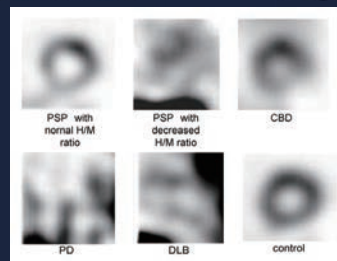
MIBG標準化検討会

上記 研究参加医療機関  
放射線部・科、RI室 担当医師、技師

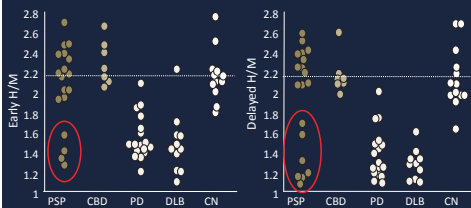
世話人・事務局: 金沢大 核医学科

## PSP & MIBG

## Cardiac radioactivity in delayed short axis view of $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy



### Individual values for the H/M ratio

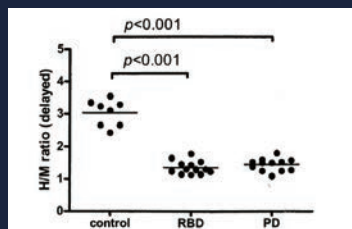


### レム睡眠行動障害と神経変性疾患

- Synucleinopathy (多系統萎縮症、パーキンソン病、レビー小体型認知症) 120例とnon-synucleinopathy (アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症など) 278例を比較した。
- 臨床的にRBDと診断されたものはsynucleinopathyで有意に多い (64%(77/120) vs 3%(7/278),  $p<0.01$ )
- PSGでRBDと確定診断されたものもsynucleinopathyで有意に多い (39%(47/120) vs 0%(1/278),  $p<0.01$ )
- パーキンソン病、レビー小体病の群をアルツハイマー型認知症、軽度認知機能障害の群と比較するとRBDは有意に多い (56% vs 2%,  $p<0.01$ )

(Boeveら, 2001)

### RBD & MIBG



Miyamoto T et al: Neurology, 2006



### 症例提示

### possible DLB

75 歳 男性

主訴:もの忘れ

現病歴: X-1年頃から、夜中に起き上がり、ベッド周辺をうろうろするようになり、睡眠中に大声をあげて、手足を動かすため、隣で寝ている妻が目覚まることが、頻回となる。

幻視はなく、日常生活は、自立している。

近医を受診し、長谷川式簡易知能スケールで24/30と認知機能低下を認め、ドネペジルを5mg投与された。

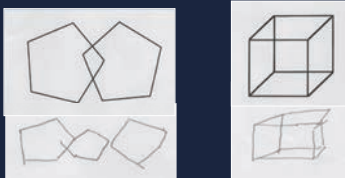
その後、もの忘れが目立つとのことで当科紹介。

神経学的所見: 特記すべき所見なし

まとめ: 認知症、(レム睡眠時行動障害の疑い)

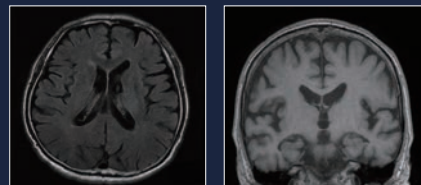
### 認知機能と脳脊髄液バイオマーカー

- HDS-R: 23/30, MMSE: 25/30



- $A\beta_{42}$ : 880 (> 490 pg/ml), p-tau: 47 (< 49 pg/ml)

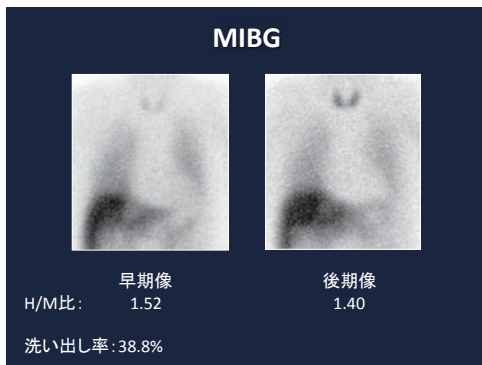
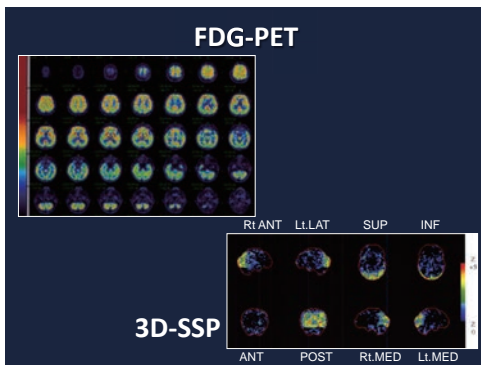
### MRI



FLAIR画像 水平断

T1強調画像 冠状断





### Probable AD

65歳 男性  
主訴: もの忘れ  
現病歴: X-3年定年退職し、もの忘れが目立つようになる。  
X-2年 人の名前が出てこない。  
X-1年 ネクタイの結び方を忘れて、結べなくなる。A病院神経内科を受診し、アルツハイマー病と診断された。  
精査を希望し、当科受診。

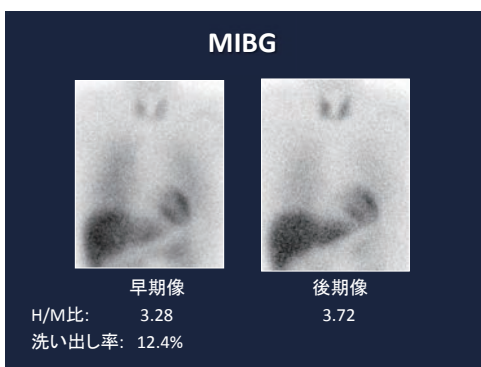
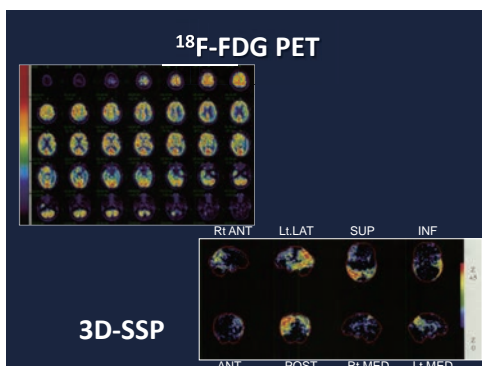
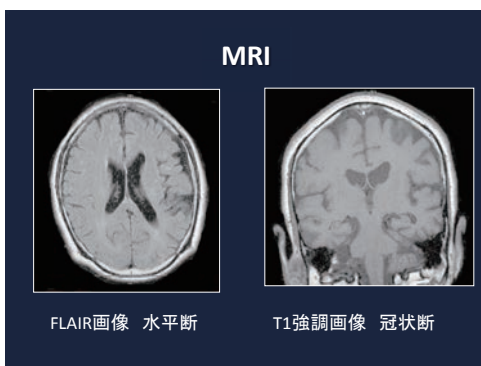
神経学的所見: 特記すべき所見なし

まとめ: 進行性の認知症

### 認知機能と脳脊髄液バイオマーカー

- HDS-R: 17/30, MMSE: 20/30

- $A\beta_{42}$ : 278 (> 490 pg/ml), p-tau: 71 (< 49 pg/ml)



### 症例: 89歳 女性

主訴: もの忘れ  
既往歴: 70歳から高血圧、心肥大で近医通院中  
現病歴: X-3年頃から、もの忘れあり。X-2年頃から孫と娘の区別がつかないことがある。「隣に座っていたばあちゃんどこ行った?」などの発言あり。  
会話は、特に問題ないときもある。X-1年精神科受診し、HDS-R 14、MMSE 13、実行機能障害、幻視、認知機能の変動を認め、アルツハイマー病疑い、r/o DLBと診断され、アリセプト内服にて経過観察となる。

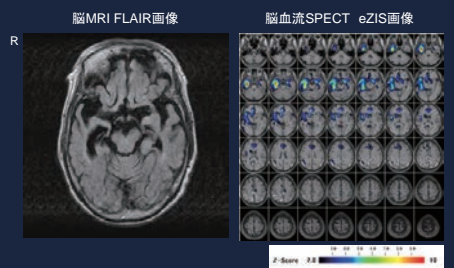
その後、X年夏から徘徊が目立つとのことで、当科紹介受診。

## probable DLB ?

神経学的所見: HDS-R 7、MMSE 9、  
無欲状顔貌、寡動、右上下肢の軽度筋強剛、  
小股歩行、姿勢反射障害、便秘、尿失禁

まとめ: 認知症、認知機能の変動、パーキンソニズム、  
自律神経障害、幻覚

## 画像診断



## <sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィ:

H/M ratio: 早期像 2.8、後期像 2.7、  
Washout ratio: 27%  
SPECT: 早期像で下壁に軽度低下の所見が、  
後期像で範囲が拡大。

- ・ レビー小体型認知症？
- ・ 高齢者tauopathy  
(嗜銀顆粒性認知症etc)

## 症例: 77歳 女性

主訴: もの忘れ

既往歴: 高血圧 70歳、肺梗塞 73歳

家族歴: 姉 うつ

現病歴: 60歳からうつ病で、近医精神科に通院している。74歳時に左前頭葉に脳梗塞を発症。退院後からの忘れが出現し、徐々に進行し、精神科よりアリセプト5mg投与されていた。昨年3月に当院脳外科を受診し、脳MRIと脳血流検査を施行し、血管性認知症と診断され、近医精神科より、メマリー 20mgを追加されている。本年1月に精査を希望され、当科受診。

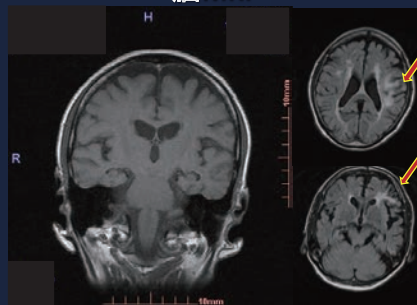
幻覚、妄想はない。料理、買い物には、夫の介助が必要であるが、その他の日常生活は自立している。便秘は、薬物でコントロール良好であり、立ちくらみや寝言も認めない。

## その他の所見

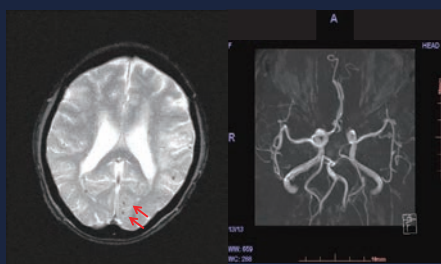
- ・ 内服薬: アリセプト、メマリー、ワーファリン、プロプレス、酸化マグネシウム
- ・ 神経学的所見: MMSE 25 HDS-R 18  
Retropulsion (+)

脳血管障害を伴うAlzheimer型認知症 s/o  
r/o Lewy 小体型認知症

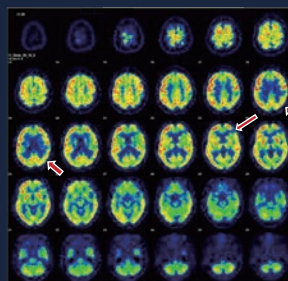
## 脳MRI



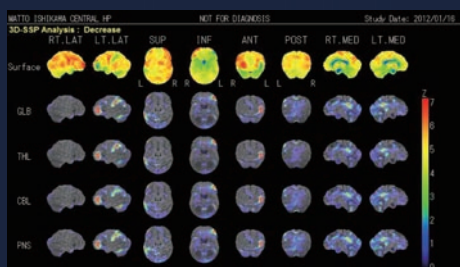
## T2\* & MRA



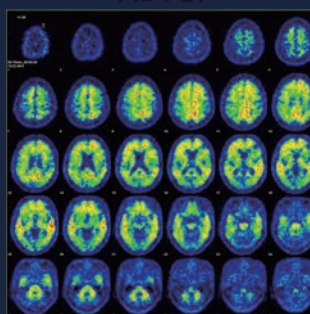
## <sup>18</sup>F-FDG PET



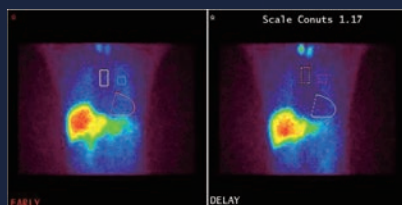
## <sup>18</sup>F-FDG PET (3D-SSP)



## PiB PET



## MIBG



H/M: 1.28

1.21

WO: 27%

- ・脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症
- ・アミロイドアンギオパシーの疑い
- ・レビー小体病の疑い

## RBD 症例

- ・症例 69歳男性
- ・主訴 悪夢をみて体動で目が覚める
- ・既往歴 高脂血症
- ・家族歴 母: 認知症
- ・経過
  - ×3年より数日から数週間に1度、悪夢を見たときに夢の内容通りに体が動き目が覚めることがあり、徐々に増加。
  - ×年3月のテレビ番組を契機に当院初診。

## 睡眠時異常行動の詳細

- ・睡眠は22時から5時
- ・0時～1時頃に悪夢の内容(襲われる、電車が向かってくる、川に落ちる)に沿って大声を出す、飛び起きる、足で蹴って障子に穴を開ける等の行動
- ・体動で目覚めたときには意識ははっきりしており、夢の内容も覚えている
- ・夢は毎日見るが、悪夢は多くない

## 検査所見

血液検査 特記なし

神経学的所見

特記事項なし

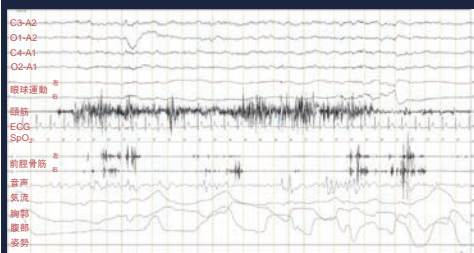
胸部X線・心電図 異常なし

PSG REM without atonia を認める

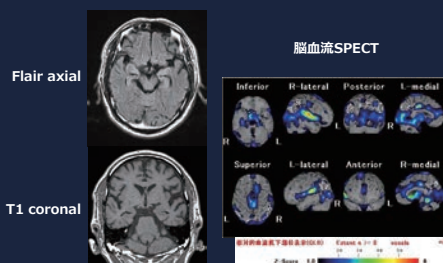
## 認知機能検査

• MMSE	25/30
• HDS-R	26/30
• WMS-R	
一般的記憶	89
言語性記憶	93
視覚性記憶	86
注意集中力	93
遅延再生	85

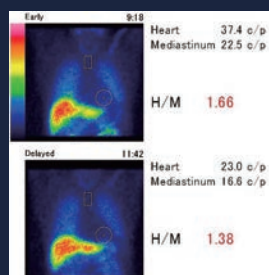
## PSG – REM without atonia



## 頭部画像検査



## 心筋MIBGシンチグラフィ



## まとめ

- レビー小体型認知症を中心に特徴的な画像所見を提示した
- 高齢者では、他の要因が加わることで診断が難しいことがあり、診断補助に神経画像、バイオマーカーを用いることで診断精度が上がるのが期待される
- レビー小体型認知症診断において、MIBG心筋シンチグラフィは、その位置づけは、少なくともFP-CITと同等であると考えられる

## 謝 辞

- 金沢大学神経内科  
山田 正仁  
佐村木美晴
- 金沢大学核医学科  
中嶋憲一  
滝淳一
- 先端医学薬学研究センター  
松成一朗
- 公立松任石川中央病院PETセンター  
横山邦彦  
辻志郎

(敬称略)



Thank you!